

27 JAN 2004

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 10 FEB 2004

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen:

103 02 595.2

Anmeldetag:

22. Januar 2003

Anmelder/Inhaber:

BASF Aktiengesellschaft, 67056 Ludwigshafen/DE

Bezeichnung:

3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon, seine
Herstellung und Verwendung

IPC:

C 07 D, C 12 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 16. Januar 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Klostermeyer

3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon, seine Herstellung und Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Herstellung und Verwendung von 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon.

5

Der Aminoalkohol **1** (Fig.1) [(1S)-3-Methylamino-1-(2-thienyl)-propan-1-ol] ist ein gefragtes Zwischenprodukte bei der Herstellung eines Pharmazeutikums ((+)-(S)-N-methyl-3-(1-naphthyl-3-(2-thienyl)propylamine oxalat – Handelsname Duloxetine®). Die bisherige Herstellmethode für dieses Intermediat ist aufwendig und benötigt teure und empfindliche Reagenzien. Ferner wird zur Herstellung einer reinen Verbindung eine technisch aufwendige Chromatographie benötigt. Siehe beispielsweise EP 273658 A1; Liu et.al., Chirality 2000, 12 (1), 26-29; Wheeler et.al, J. Labelled Comp. Radiopharm. 1995, 36(3), 213-23; US 5362886, EP 457559, Deeter et al, Tet. Lett. 1990, 31(49), 7101-4; EP0650965; L.A. Sorbera, R.M. Castaner, J. Castaner, Drugs of the Future 2000, 25(9) : 907-916.

10

Es bestand daher die Aufgabe, einfachere und kostengünstigere Verfahren zur Herstellung von Duloxetine® zur Verfügung zu stellen.

20

Die vorliegende Erfindung beschreibt neue kostengünstige Verfahren zu der isomerenreinen Verbindung **1**. Die erfindungsgemäßen Verfahren benutzen als gemeinsame Zwischenstufe das neue Keton **5** (Fig. 1) [3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon] aus dem durch enantioselektive Reduktion der Aminoalkohol **1** gewonnen werden kann. Die weitere Umsetzung des Aminoalkohols **1** zu Duloxetine® ist dem Fachmann geläufig und kann analog zu dem in EP 0457559 A2 beschriebenen Verfahren (Umsetzen mit 1-Fluornaphtalin) durchgeführt werden.

25

Die Erfindung betrifft 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon (Fig. 1, Verbindung **5**) sowie seine Säureadditionssalze. Die Säureadditionssalze Verbindung **5** sind Umsetzungsprodukte der Verbindung **5** mit anorganischen oder organischen Säuren. Besonders geeignete Säuren hierfür sind Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Oxalsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Essigsäure

30

Die Herstellung des Keton **5** bzw. des Aminoalkohols **1** kann ausgehend von Thiophen bzw. 2-Acetylthiophen erfolgen. In Fig. 1 sind drei Wege zur Herstellung des Keton **5** dargestellt (Route 1 bis 3), die im folgenden beschrieben werden:

35

Route 1

2

Über eine klassische Mannichreaktion wird ausgehend von Acetylthiophen, Formaldehyd und Dimethylamin Verbindung 4 erhalten (EP 0457559A2 Beispiel 1). Durch Umsetzung von 4 mit einem Überschuß Methylamin wird durch Retro-michael / Michael-reaktion das Monomethylaminoketon 5 erhalten.

5

Route 2

Über eine klassische Mannichreaktion wird ausgehend von Acetylthiophen, Formaldehyd und Methylamin Verbindung 6 (Blicke; Burckhalter; JACSAT; J.Amer.Chem.Soc.; 64; 1942; 451, 453.) erhalten. Durch Umsetzung von 6 mit einem Überschuß Methylamin wird durch Retro-michael / Michael-reaktion das Monomethylaminoketon 5 erhalten.

10

Route 3

Über eine klassische Friedel-crafts-acylierung von Thiophen 8 mit 3-chlorpropionsäurechlorid wird die Verbindung 7 (beschrieben bei El-Khagawa, Ahmed M.; El-Zohry, Maher F.; Ismail, Mohamed T.; PREEDF; Phosphorus Sulfur; EN; 33; 1987; 25-32) erhalten. Durch Umsetzung mit Methylamin wird das Monomethylaminoketon 5 erhalten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon oder seiner Säureadditionssalze zur Herstellung von N-methyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propylamin oder dessen Säureadditionssalze in racemischer oder enantiomerenreiner Form. Besonders bevorzugt ist die Verwendung zur Herstellung (+)-(S)-N-methyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propylamin oxalat (Duloxetine®).

25

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von N-methyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propylamin oder seiner Säureadditionssalze in racemischer oder bevorzugt in enantiomerenreiner Form, wobei in einem ersten Schritt 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon oder seine Säureadditionssalze als Zwischenprodukt hergestellt werden, die anschließend zum entsprechenden Alkohol reduziert werden.

30

Die Reduktion kann sowohl unter racemisierenden Bedingungen oder enantioselektiv durchgeführt werden. Bevorzugt ist eine enantioselektive Reduktion, insbesondere eine solche, die das (S)-Enantiomer 1 als Produkt liefert.

35

Dies kann sowohl chemisch mit klassischen enantioselektiven Hydrierverfahren wie beispielsweise NaBH_4 oder LiAlH_4 , die zur Erzielung einer Enantioselektivität mit chiralen Liganden versehen sind, durchgeführt werden, oder mittels Übergangsmetallhaltiger Hydrierkatalysatoren

3

oder mittels enzymatischer Reduktionen beispielsweise mittels mikrobieller, speziell bakterieller oder pilzlicher Dehydrogenasen.

5 Experimentelles :

Route 1 :

10 5 g Dimethylaminoketon 4 als Hydrochlorid werden in 25 ml Ethanol vorgelegt, tropfenweise mit 20 eq. Methylamin (40 % in Wasser) versetzt und 6 h bei 60-70°C gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wird das Ethanol teilweise entfernt und das Produkt 5 als weisser kristalliner Feststoff erhalten (Ausbeute 3.45 g als Hydrochlorid)

Route 2 :

20 5 g Diketon 6 als Hydrochlorid werden in 25 ml Ethanol vorgelegt, tropfenweise mit 20 eq. Methylamin (40 % in Wasser) versetzt und 6 h bei 70-80°C gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wird das Ethanol teilweise entfernt und das Produkt 5 als weisser kristalliner Feststoff erhalten (Ausbeute 3.87 g als Hydrochlorid)

Route 3 :

25 5 g Chlorketon 7 werden in 25 ml THF vorgelegt, tropfenweise mit 20 eq. Methylamin (40 % in Wasser) versetzt und 6 h bei 30-40°C gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wird das THF größtenteils entfernt und das Produkt 5 als weisser kristalliner Feststoff isoliert (Ausbeute 4.10 g als Hydrochlorid)

30 Bei den Routen 1-3 kann wäßriges Methylamin auch durch gasförmiges oder verflüssigtes Methylamin ersetzt werden.

Spektroskopische Daten des Monomethylaminoketons 5 als Hydrochlorid :

35 ¹³C-NMR(D₂O, 125 MHz) Multiplizitäten aus Spin-Echo in Klammern:

δ (ppm)= 188.5 (s), 140.4 (s), 139.2 (d), 137.8 (d), 131.9 (d), 46.9 (t), 37.3 (t), 36.0 (q)

¹H-NMR (D₂O, 500 MHz) :

δ (ppm) = 8.00 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.62 (s, 3H)

Reduktion von Verbindung 5 zu Verbindung 1 (Fig.1)

NaBH₄ (racemisch):

5 g Methylaminoketon 5 wurden in 20 ml Ethanol vorgelegt und bei 20°C portionsweise mit 0.8 eq. NaBH₄ versetzt. Nach 6 h Rühren wurde wäßrig aufgearbeitet. Der racemische Monomethylaminoalkohol 1 wurde als schwachgelber Feststoff erhalten (Ausbeute : 3.9 g)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ(ppm)= 2.1 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 4.5 (br s, 2H), 5.25 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.22 (m, 1H)

10 ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

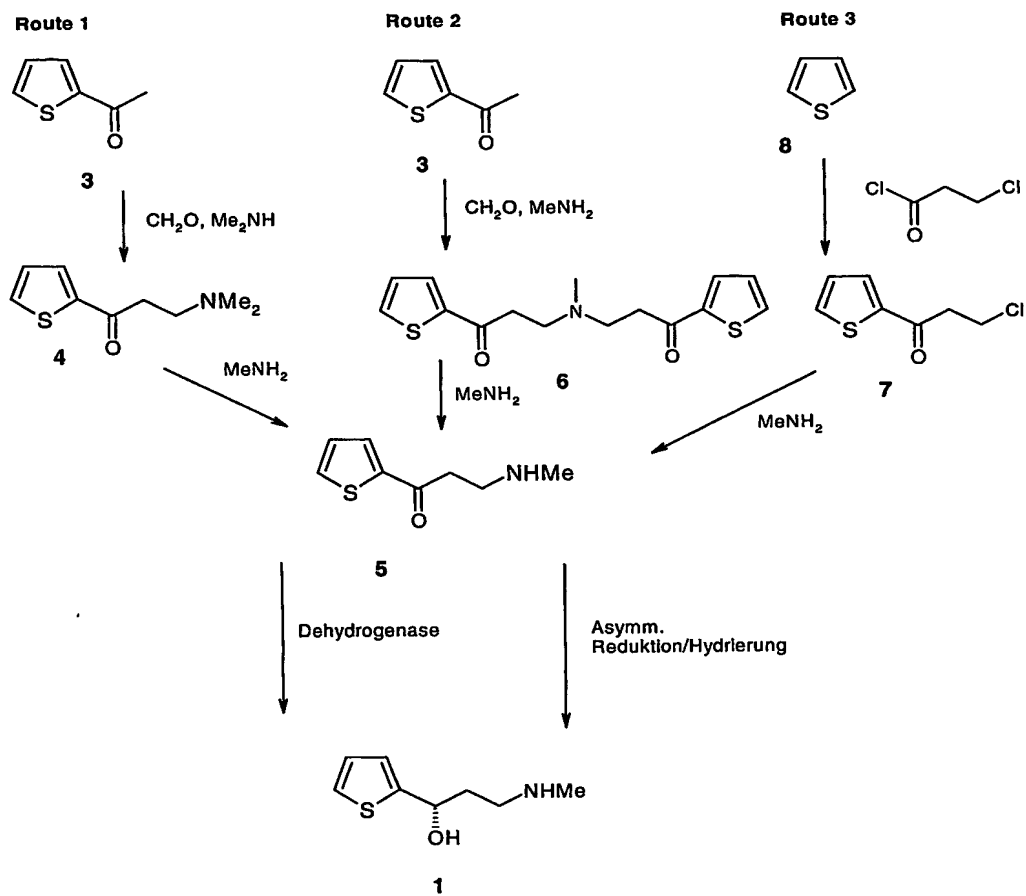
δ(ppm) = 35.4, 36.3, 49.7, 71.4, 122.5, 123.8, 126.6, 149.3

LiAlH₄ (chiral modifiziert) wie in EP 0457559 A2, example 1B durchgeführt (enantioselektiv).

Die Ausbeute an 1 betrug 74 % mit einer Enantiomerenreinheit von 72 % ee

5

Fig. 1



Patentansprüche

1. 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon, sowie seine Säureadditionssalze.
- 5 2. 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanonhydrochlorid.
3. Verwendung von 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon oder seiner Säureadditionssalze zur Herstellung von N-methyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propylamin oder dessen Säureadditionssalze.
- 10 4. Verwendung nach Anspruch 3 zur Herstellung von (+)-(S)-N-methyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propylamin oxalat (Duloxetine®)
5. Verwendung nach Anspruch 3, wobei 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon oder seine Säureadditionssalze zu (1S)-3-Methylamino-1-(2-thienyl)propan-1-ol oder seinen Säureadditionssalzen reduziert werden.
6. Verfahren zur Herstellung (+)-(S)-N-methyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propylamin oxalat (Duloxetine®) wobei als Zwischenprodukt 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon oder ein
20 Säureadditionssalz davon hergestellt wird.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon oder ein Säureadditionssalz davon zu (1S)-3-Methylamino-1-(2-thienyl)propan-1-ol oder einem Säureadditionssalz davon reduziert wird.
- 25 8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduktion mit einer mikrobiellen Dehydrogenase durchgeführt wird.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Herstellung von 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon.
und seine Verwendung zur Herstellung des Pharmazeutikums (+)-(S)-N-methyl-3-(1-
5 naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propylamine oxalat – (Handelsname Duloxetine®).